

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Innsbruck

Direktor: Professor Dr. med. Herbert Braunsteiner

Gamma-A-Globulin
bei chronischen Lebererkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Gisela Reiner

aus Kaufbeuren

München 1967

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Innsbruck
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Braunsteiner

Gamma-A-Globulin
bei chronischen Lebererkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Gisela Reiner

aus Kaufbeuren

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Doz. Dr. med. Knedel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. med. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 7. 1967



Inhaltsverzeichnis

A Einleitung

1. Serumeiweißveränderungen bei chron. Lebererkrankungen
2. Charakterisierung des Gamma-A-Globulins
3. Gamma-A-Globuline und ihre Funktion als Antikörper

B Fragestellung

1. Quantitative Bestimmung der Gamma-A-Globuline im Serum von Patienten mit chron. Lebererkrankungen
2. Beziehung zwischen Gamma-A und Thymoltrübung

C Material

27 Patientensera
18 Normalsera

D Methodik

1. Gesamteiweißbestimmung: n. Philips und Van Slyke, Biuretmethode
2. Kolloidstabilität: Thymoltrübungstest n. MacLagan
3. Papierelektrophorese: n. Grassmann und Hannig, Auswertung durch Auflichtmessung
4. Quantitative Bestimmung der Gamma-A-Globuline:
 - a) Immundiffusion n. Ouchterlony
 - b) " modifiziert n. Mancini et al.

E Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse

F Bemerkungen zur Frage der Autoaggression



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554020_0068

Einleitung

Durch die elektrophoretischen Untersuchungen erhielt man weitgehenden Einblick in die Eiweißveränderungen des Serums. Als charakteristische Abnormalität bei akuten und vor allem bei chronischen Lebererkrankungen gilt eine ausgeprägte Erhöhung der Gamma-Globuline, während bei akut entzündlichen oder neoplastischen Prozessen die Vermehrung der Alpha-Globuline, bei Überwiegen der Gallestauung eine Beta-Globulinvermehrung im Vordergrund steht. Der maßgebliche Unterschied zwischen akuten und chronischen Lebererkrankungen liegt in einer starken Zunahme der Gamma-A-Globuline, und zwar handelt es sich hierbei um ein relativ höheres Anwachsen als bei der Gamma-G-Hauptfraktion, was abnorm niedrige Gamma-G/Gamma-A-Quotienten zur Folge hat. Dagegen ist bei akuter infektiöser Hepatitis die Erhöhung der Gamma-Globuline vor allem im Gamma-G-Bereich zu finden, und das Verhältnis Gamma-G/Gamma-A ist hoch (20).

Das Papier- und Agar-Elektrophoresebild bei chronischen Lebererkrankungen ist durch ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Verschmelzen des Beta-Globulingipfels mit dem der Gamma-Globuline charakterisiert, das sog. Beta/Gamma-"Linking" (43), wie es in Abb. 1 dargestellt ist.

Bei akuter Hepatitis besteht eine diffuse Erhöhung der Gamma-Globuline, die sich aber nicht in die Beta-Region erstreckt, so daß die normale Abgrenzung zwischen den Beta- und Gamma-Globulinen eingehalten wird. Bei fortgeschrittener Zirrhose kommt zur Erhöhung der langsamer wandernden Fraktionen ein bemerkenswertes Anwachsen der schnellen Gamma-Globuline, was eine gewisse Verschmelzung der Beta- und Gamma-Globulinbanden zur Folge hat.

Die Untersuchung der Beziehungen des histologischen Befundes zu den Serumeiweißverhältnissen ergab: Je ausgedehnter der chronisch entzündliche Prozeß der Leber ist, umso höher liegt normalerweise der Wert der Gamma-Globuline im Serum.

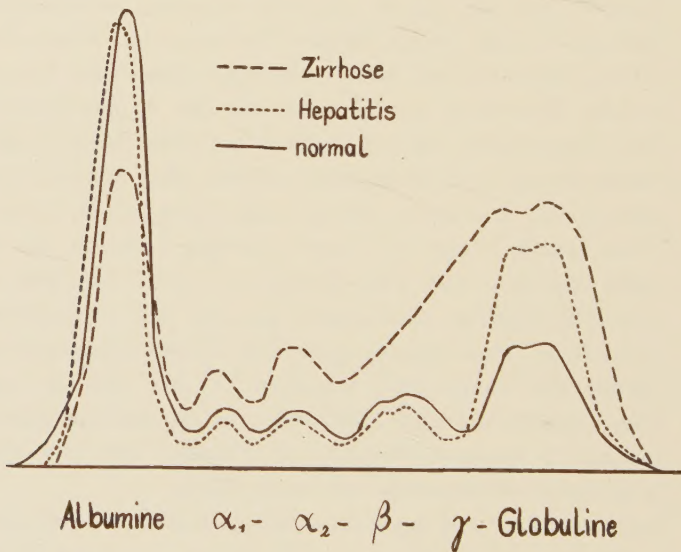


Abb. 1.

Charakterisierung des Gamma-A-Globulins

I. Zur Nomenklatur

1953 wurde die Technik der Immunelektrophorese von Grabar und Williams (16) eingeführt. Eine der erhaltenen Präzipitationslinien lag in der langsamen Beta-Region und entsprach keinem der damals bekannten Serumproteine. Williams nannte es "beta-X" (20,32),

später wurde von Burtin et al. die Bezeichnung "beta-2A" eingeführt und schließlich von Heremans "gamma-1A". Die heute bekannten Synonyma sind (18, 38):

Gamma-A: Ig A, Gamma-1A-, Beta-2A-, Beta-X-Glob.

II. Zugehörigkeit zu den Gamma-Globulinen und damit zu den Immunglobulinen

Als Gamma-Globulin wurde seit der Einführung der elektrophoretischen Trennung der Serumproteine diejenige Fraktion bezeichnet, deren Wanderungsgeschwindigkeit bei alkalischem p_H am geringsten ist. Sie wird bei einem p_H von 8,6 mit $-0,5$ bis $-2,65 \cdot 10^{-5}$ $\text{cm}^2/\text{V} \cdot \text{sec}$ angegeben. Die Gamma-Globulinzone enthält ähnlich wie die der Alpha-1-, Alpha-2- und Beta-Globuline verschiedene Proteine: Gamma-G-, Gamma-A, Gamma-M-, Gamma-D- und Gamma-U-Globuline. Von sämtlichen **Eiweißfraktionen des menschlichen Serums weisen die Gamma-Globuline** beim p_H -Wert des Blutes die geringste elektrische Ladung auf. Der isoelektrische Punkt der Hauptfraktion liegt bei p_H 7,3 - 7,6, während er bei einem kleinen Teil tiefer liegt (p_H 7,3 - 6,3). Die immunelektrophoretische Gamma-Globulin-Präzipitationslinie erstreckt sich deshalb über den elektrophoretischen Beta-2-Globulin-Bereich (= in der neuen Nomenklatur: Gamma-A und Gamma-M) hinweg bis in den Beta-1- und sogar in den Alpha-2-Bereich. Ein Teil der antigenanalytisch als Gamma-Globuline zu bezeichnenden Proteine weist somit die elektrophoretischen Eigenschaften von Beta- bzw. Alpha-2-Globulinen auf (18,44).

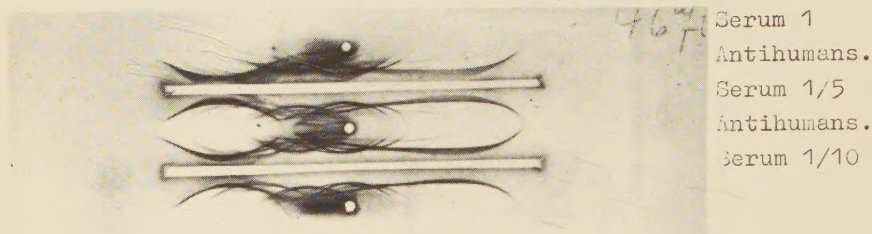


Abb. 2. Normale Immunelektrophorese

Die Gamma-Globulinmoleküle sind zylindrische Teilchen, die in unhydratisiertem Zustand eine Länge von 240 Å und eine durchschnittliche Dicke von 40 Å aufweisen. Die Aminosäurezusammensetzung der Gamma-Globuline weicht von derjenigen anderer Serumeiweiße nur unwesentlich ab. Ihr Gehalt an den aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan sowie an den Hydroxyaminosäuren Serin und Threonin ist relativ hoch, der Gehalt an Monoaminodicarboxylsäuren (Glutamin- und Asparaginsäure) hingegen niedrig. Als endständige Aminosäuren wurden Glutamin- und Asparaginsäure gefunden. Das Gamma-G-Globulin enthält 2 - 3 % Kohlehydrate, wovon der Hauptteil auf Hexosen und Hexosamin, der Rest auf Fucose und Neuraminsäure entfällt. Dagegen enthalten die schneller wandernden Gamma-A- und Gamma-M-Globuline bis zu 10 % Gesamtkohlehydrate, weswegen sie eigentlich als Glycoproteide zu bezeichnen wären (16, 44).

Im Gegensatz zu den in den Alpha- und Beta-Globulinfraktionen enthaltenen Proteinen sind die Gamma-Globuline genetisch und in Bezug auf ihre biologische Funktion miteinander verwandt: Es sind Immunglobuline, d. h. Träger der Antikörperfunktion und somit der Infektabwehr. Für den menschlichen Organismus zeigt sich

diese biologische Funktion am eindrucklichsten beim Naturexperiment des Gamma-Globulinmangels mit begleitender Resistenzschwäche gegenüber Infekten (2).

III. Physikalische und chemische Daten des Gamma-A-Globulins

Die Gamma-A-Globuline können durch ein kombiniertes Zinksulfat-Ammoniumsulfat-Zonenelektrophoreseverfahren dargestellt werden, wobei die Löslichkeit dieser Proteine in Gegenwart von Zinkionen zur Trennung von den Gamma-2-Globulinen ausgenutzt wird. Sie bleiben in destilliertem Wasser in Lösung und gehören somit zu den Pseudoglobulinen (44). In folgender Tabelle sind einige physikalische und chemische Eigenschaften des Gamma-A-Globulins zusammengestellt (nach Wuhrmann und Märki):

Molekulargewicht	160 000
Sedimentationskonstante $S_{20/W}$	7 S (8, %), 9, 11, 13, 15, 17
Elektrophoretische Beweglichkeit (in Michaelis-Puffer pH 8,6; $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{V} \cdot \text{sec}$)	- 1,2 bis - 3,6 Mittel: - 2,2
Chemische Zusammensetzung:	
% Stickstoff	16,20 %
Lipide	-
Kohlehydrate: total	10,66 %
Hexosen	4,75 %
Fukose	0,21 %
Hexosamine	3,75 %
Neuraminsäure	1,74 %

Abweichend vom Gamma-G- tendiert das Gamma-A-Globulin zur Polymerisation. Im Normalserum finden sich nicht mehr als 5 bis 10 % der gesamten Gamma-A-Immunglobuline in polymerer Form, wogegen bei zahlreichen Gamma-A-Myelomen die 9 S-, 11 S- oder 13 S-Formen überwiegen (Laurell 1961, Ballieux 1963, Fahey 1963). Dies war Ursache für ein Ultrazentrifugenbild, das früher häufig im Sinne einer Makroglobulinämie Waldenström mißdeutet wurde oder "atypical macroglobulinaemia" (Jahnke u. Scholtan 1955) genannt wurde. Nach Heremans soll die Polymerisationstendenz innerhalb der verschiedenen Arten von Gamma-A-Globulinmolekülen variieren. In einem gegebenen Gamma-A-Myelom würde das Ultrazentrifugenbild ein für das Produkt eines besonderen Zellclonus, der durch den proliferativen Prozeß ausgewählt wurde, charakteristisches Polymerisationsgleichgewicht reflektieren. Eine weitere Besonderheit des normalen Gamma-A-Immunglobulins, besonders aber des A-Myelomglobulins, ist die Tendenz, reversibel mit einer Reihe von anderen Serumproteinen zu assoziieren, vor allem mit dem Albumin oder mit Zellmembranen (Heremans 1960, Ballieux u. Imhof 1962).

Zur Aufklärung seiner Struktur (10, 18, 38) wurde das Gamma-Globulin mit Hilfe von Fermenten (Papain, Pepsin), Reduktionsmitteln (Mercaptoäthanol) und Agenzien, die Wasserstoffbrücken lösen (Harnstoff, Propionsäure), in Fragmente bzw. Peptidketten aufgespalten. Das Molekül besteht aus zwei L-Ketten (light) vom Molekulargewicht 20 000 und zwei H-Ketten (heavy) vom Molekulargewicht 50 000, die durch Disulfid- und Wasserstoffbrücken verknüpft sind. Diese Ketten sind, wie man durch Röntgenkleinwinkelstudien am Hämoglobin und Myoglobin weiß, gefaltet und sollen sich in das räumliche Modell des Gamma-Globulins einfügen. Die schweren Ketten scheinen alle oder nahezu alle Kohlehydrate des Moleküls zu tragen, die bis ca. 10 % seiner Totalmasse ansteigen kön-

nen (Heremans et al. 1963). Die L-Ketten sind in allen Immunglobulinen enthalten und Ursache für die zwischen den Immunglobulinen vorhandene immunologische Verwandtschaft, die sich durch Kreuzungsreaktionen in der Ouchterlony-Technik nachweisen läßt. Die leichten Ketten kommen in zweifacher Varietät vor, Kappa- und Lambda-Ketten genannt. Je nachdem ob ein Immunglobulinmolekül zwei Kappa- oder zwei Lambda-Ketten besitzt - beide Ketten in einem Molekül kommen niemals vor -, gehört es zum Antigentyp K oder L (das sind die neuen Namen, die durch das WHO-Komitee statt der früher bezeichneten Typen I und II (10) beibehalten wurden). Rund 60 % der Gamma-Globulinmoleküle eines Menschen besitzen Kappa-, die restlichen 40 % Lambda-Ketten. Das gemeinsame Vorkommen von L-Ketten in allen Immunglobulinen läßt darauf schließen, daß diesen Ketten eine besondere Bedeutung bei der Antikörperspezifität zukommt. Die immunologische Spezifität eines Antikörpers beruht, wie man annimmt, auf der Existenz von aktiven Arealen an seiner Oberfläche, den sog. "combining sites". Diese werden sozusagen als ein Negativ- bzw. als Komplementärbezirk zur determinanten Gruppe eines Antigens aufgefaßt (34). Pro Antikörpermolekül finden sich meist zwei spezifische Haftgruppen, das Molekül ist bivalent. Die beiden Antikörperwirkgruppen sind gegen dasselbe Antigen spezifisch (44). Die H-Ketten sind jeweils für eine Klasse der Immunglobuline charakteristisch und zeigen keine Kreuzungsreaktionen. Gamma-G-Globulin enthält die Gamma-, Gamma-A-Globulin die Alpha- und Gamma-M-Globulin die μ -Kette. Bei Patienten mit Gamma-A-Myelom, Gamma-G-Myelom oder Makroglobulinämie existieren Zellen, die inkomplette Moleküle produzieren, die nur aus Kappa- oder Lambda-Ketten oder aus Dimeren solcher Ketten bestehen. Diese Produkte sind den Bence-Jones-Proteinen äquivalent (Edelmann u. Gally 1962) und werden wegen ihres nie-

drigen Molekulargewichtes leicht im Harn ausgeschieden.

Die Immunglobuline besitzen Antigendeterminanten, die für jedes einzelne spezifisch sind; daneben existieren aber auch partielle Antigengemeinschaften innerhalb mehrerer bzw. der ganzen Gruppe der Immunglobuline.

IV. Antikörperfunktion des Gamma-A-Globulins

(32, 35) Nach den Arbeiten von Schultze (1959) besitzt das Gamma-A-Globulin Antikörper gegen Diphtherie- und Tetanustoxine, die Typhusagglutinine O und das Paratyphus-Antigen B, Antikörper gegen Insulin (Yagi et al. 1963), Isoagglutinine (Kunkel u. Rockey 1963), antinucleäre Antikörper (Barnett et al. 1964, Dodd u. Wilkonson 1964) und schließlich Antikörper gegen Allergene (26, 27, 39, 45, 20). Letztere wurden vielfach nachgewiesen, z. B. konnten Fireman et al. (13) Reagin-Aktivität beseitigen, indem sie das Gamma-A-Globulin mit Hilfe spezifischer Antikörper aus dem Serum ausfällten. Ishizaka et al. (1963) zeigten, daß ein Hautbezirk durch Vorbehandlung mit Gamma-A eines nichtempfindlichen Individuums gegen übertragene Reagine unempfindlich gemacht werden konnte. Interessanterweise war die schwere Kette des Gamma-A-Globulins für diesen blockierenden Effekt verantwortlich (24).

V. Syntheseort und -mechanismus

Die Frage nach dem Entstehungsort der Antikörper kann heute befriedigend beantwortet werden. Die Antikörper werden in den Mikrosomen von Plasmazellen oder ihnen nahestehenden Zellen - die deswegen als immunbiologisch kompetente Zellen oder als "Immunoblasten" und "Immunozyten" bezeichnet werden -, besonders in der Milz, in den Lymphknoten und im Knochenmark gebildet. Die Quantität der Antikörper und die Struktur ihrer Wirkgruppe wird durch Antigene gesteuert. Die antigendeterminie-

renden Strukturen der Serumproteine sind ausschließlich im Proteinanteil verankert. Prosthethische Lipid- und Kohlehydratgruppen enthalten keine Antigendeterminanten.

Über den Mechanismus der Antikörpersynthese herrscht noch keine restlose Klarheit; es existieren aber mehrere Theorien, z. B.: Die "Matritzentheorie" von Haurowitz (17), die besagt, daß das Antigen wie ein Prägestempel die spezifische Haftgruppe des Antikörpers forme, die induktive oder Template-Theorie, die annimmt, daß die immunologisch zuständigen Zellen das Antigen als Muster benutzen und daran den spezifischen Antikörper aufbauen, oder die "clonal selection theory" von Burnet, nach der das Antigen bestimmte Zellstämme (die sog. cloni - eine Reinkultur völlig gleichartiger Zellen mit identischen Eigenschaften) zur Antikörperproduktion stimuliert; diese produzieren dann Antikörper mit der Spezifität, zu der sie genetisch prädestiniert sind. Die letztgenannte Theorie versucht zwar, das Phänomen der Immuntoleranz zu erklären, ist jedoch durch Befunde von Burnet selbst erschüttert worden (5).

Daß die Synthese der zirkulierenden Antikörper den Plasmazellen zugeschrieben werden muß, stützt sich auf folgende Befunde (44):

1. Während der Immunisierung beobachtet man beim Menschen und beim Tier eine Vermehrung der Plasmazellen.
2. Zwischen Gamma-Globulinspiegel im Serum und Plasmazellzahl im Knochenmark besteht eine lineare Beziehung.
3. In Gewebsextrakten, die vorwiegend aus Plasmazellen bestehen, lassen sich reichlich Gamma-Globuline und Antikörper nachweisen.
4. Plasmazellen treten beim Kind erst gegen Ende des ersten Trimenon auf, d. h. zu einem Zeitpunkt, in dem das Kind mit der eigenen Synthese aller Komponenten des Gamma-Globulinsystems beginnt.
5. In den Plasmazellen lassen sich Antikörper histo-

immunochemisch durch Fluoreszenzmikroskopie ("Coon's tracer method", die fluoreszierendes Isocyanat verwendet) und autoradiographisch nachweisen.

6. Bei Agammaglobulinämie (Antikörpermangelsyndrom) fehlen Plasmazellen in allen Organen.

7. Einen indirekten Hinweis auf den Antikörpergehalt der Plasmazellen gibt die Beobachtung, daß Bakterien an der Oberfläche von Plasmazellen agglutiniert werden, eine Erscheinung, die z. B. bei Lymphocyten fehlt.

8. Die Plasmazellen verfügen über leistungsfähige Vorrichtungen zur Synthese und Sekretion von Exportproteinen. Sie enthalten reichlich Ribonucleinsäure im Plasma, elektronenmikroskopisch läßt sich ein hochentwickeltes Ergastoplasma nachweisen (3).

9. Beim Plasmocytom findet sich eine Wucherung von Plasmazellen im Knochenmark und parallel dazu eine Vermehrung von (atypischen) Gamma-Globulinen im Serum.

Coons et al. zeigten, daß viel mehr Plasmazellen nach einer zweiten und dritten Verabreichung von Antigen gebildet werden als nach einer einzigen, was durch eine stressähnliche Stimulation der Plasmazellen erklärt wird. Neben den Plasmazellen scheinen auch bestimmte Zellen der lymphatischen Keimzentren (Reaktionszentren) des lymphoreticulären Systems an der Synthese der Gamma-Globuline beteiligt zu sein. Auch dafür können Gründe angegeben werden:

1. Bei keimfrei aufgezogenen Versuchstieren werden die Gamma-Globuline stark vermindert gefunden. Bei ihnen fehlen die Reaktionszentren.

2. Beim Säugling treten die Reaktionszentren gleichzeitig mit den Plasmazellen gegen Ende des ersten Trimenon auf.

3. Bei den verschiedenen Formen des Antikörpermangelsyndroms geht die Entwicklung der Reaktionszentren dem Gamma-Globulinspiegel parallel.

4. In den betreffenden Reticulumzellabkömmlingen der Reaktionszentren lassen sich serologisch Gamma-Globuline nachweisen. Diese Zellen weisen auch einen sehr hohen Proteinumsatz auf.

Die Synthese der Gamma-Globuline und Antikörper läßt sich somit zusammenfassend in den Plasmazellen und in gewissen Keimzentrenzellen des lymphatischen Apparates lokalisieren. Anscheinend ist die Synthesekapazität der einzelnen Zelle eng begrenzt, da eine Vermehrung der Gamma-Globuline mit einer gesteigerten Zahl von Plasmazellen im Knochenmark und in den Lymphknoten einhergeht. Man nahm deshalb an, daß nur ein bestimmtes Entwicklungsstadium, insbesondere der Plasmazellen, zur Antikörpersynthese befähigt sei. Es soll sich vor allem um jugendliche Zellen handeln, eine Annahme, die durch die Beobachtung gestützt wird, daß Antikörper in Milzexplantaten der Ratte in einem Rhythmus gebildet wurden, der dem Heranreifen der Plasmazellen parallel läuft und deren Antikörpergehalt der Ribonucleinsäurekonzentration im Plasma parallel gefunden wurde. Diese Auffassung ist nicht unwidersprochen geblieben. Es zeigte sich jedoch, daß die Entwicklung eines morphologisch intakten lymphatischen Gewebes die Voraussetzung für die Gamma-Globulin- und Antikörpersynthese ist. Durch die Übertragung von Lymphknoten gesunder Spender auf agammaglobulinämische Empfänger läßt sich während 100 bis 120 Tagen eine Antikörperproduktion beim Empfänger nachweisen. Erkrankungen des lymphoreticulären Gewebes wie lymphatische Leukämie, Lymphosarkom, Plasmocytom, Morbus Waldenström u. a. zeigen eine Tendenz zur Verminderung von Antikörpern und physiologischen Gamma-Globulinen.

Die Parallelität zwischen Plasmazellzahl im Knochenmark und Gamma-Globulinspiegel im Blut weist auf die Bedeutung des Knochenmarks für die Antikörpersynthese hin. Die Milzexstirpation bleibt im allgemeinen ohne bemerk-

kenswerte Auswirkungen auf die Antikörperproduktion, doch fand man bei Kindern nach Splenektomie eine Häufung bakterieller Infekte. Möglicherweise springt die Leber nach Splenektomie als Ersatzorgan ein.

VI. Gamma-Globulinumsatz

Die Gamma-Globuline weisen nach den bisherigen Untersuchungen eine mittlere Lebensdauer von ca. 20 Tagen auf. Bei Antigen-Antikörper-Reaktionen werden die spezifischen Antikörper rasch aus dem Kreislauf eliminiert. Unter solchen Umständen ist eine Verkürzung der durchschnittlichen Lebensdauer zu erwarten. Über die Abbaurate der Gamma-Globuline existieren stark abweichende Angaben (3 bis 4 % des Gesamtpools pro Tag?).

VII. Vorkommen des Gamma-A-Globulins im Serum und in extravaskulären Flüssigkeiten (6, 15, 21, 29, 33, 38)

Den Hauptanteil der Gamma-Globulinfraction im Serum stellen die Gamma-G-Globuline dar. Gamma-A- und Gamma-M-Globuline sind in wesentlich geringeren Mengen enthalten - nach Claman u. Merrill (7): Gamma-G : Gamma-A : Gamma-M = 6 : 3 : 1. Das neu entdeckte Gamma-D-Globulin kommt nur zu etwa 30 mg/100 ml im Serum vor. Gamma-U-Globulin ist im Serum und vor allem im Urin nachgewiesen worden (18). Das Gamma-A-Globulin wurde aber nicht nur im Serum nachgewiesen, sondern auch in einer Reihe von extravaskulären Flüssigkeiten, und zwar im Verhältnis zum Gamma-G stark angereichert: Parotisspeichel, Tränenflüssigkeit, Kolostrum, Intestinalflüssigkeit, Galle, Bronchialsekrete, Nasenschleim, Vaginal- und Prostatasekrete. Das Verhältnis Gamma-G/Gamma-A beträgt in diesen Flüssigkeiten im Gegensatz zum Serum zum Teil weniger als 1. Über das vorherrschende Auftreten von Gamma-A-Globulin in diesen Sekreten standen mehrere Alternativen zur Diskussion,

darunter die Annahme eines spezifischen und hoch selektiven Transportmechanismus beim Übertritt des Gamma-A vom Serum in die Sekrete, andererseits die Lokalsynthese in den verschiedenen Drüsen, oder die Vermutung einer Differentialempfänglichkeit der verschiedenen Typen von Gamma-Globulin für die proteolytischen Enzyme in diesen Flüssigkeiten. Im Parotisspeichel war jedoch keine Proteolyse-Aktivität nachzuweisen. Inzwischen konnte man mit Hilfe der Immunelektrophorese, Autoradiographie von Parotisgewebe und Studien mit fluoreszierendem Antikörper eine lokale Entstehung im Speicheldrüsengewebe nachweisen (38). Bei akuten Infektionen der Schleimhäute liegt es nahe, daß die Antikörper aus den Lymphknoten der unmittelbaren Nachbarschaft stammen. Die Gegenwart von antibakteriellen Antikörpern im normalen Nasenschleim läßt die wichtige Rolle dieser Sekrete in der Bakterienabwehr vermuten.

VIII. Gamma-Globulinspiegel beim Neugeborenen

Im Nabelschnurblut wurden nur Spuren von Gamma-A- und Gamma-M-Globulinen nachgewiesen, während der Gamma-G-Globulinspiegel etwa dem mütterlichen entspricht. Die Immunglobuline werden also selektiv auf transplacentarem Wege auf den Foeten übertragen. Ein Teil der Gamma-Kette (i. e. die schwere Kette des Gamma-G-Globulins), das sog. Fragment B, ist für die Placentarpermeabilität des Gamma-G-Globulins verantwortlich. Gamma-A- und Gamma-M-Globulin, die dieses Fragment nicht enthalten, können die Placenta nicht passieren. Das Neugeborene ist daher im wesentlichen durch Gamma-G-Antikörper geschützt. Der Gamma-G-Globulinspiegel sinkt in den ersten Wochen rasch und vollkommen ab, nimmt vom 2. Lebensmonat an zu und erreicht etwa bis zum 2. Lebensjahr eine Konzentration, die derjenigen älterer Kinder und Erwachsener entspricht. Demgegenüber nehmen die Gamma-A- und Gamma-M-Globulinwerte von der Geburt an ständig zu, sie werden von Anfang an vom Foeten selbst erzeugt. (16, 18, 20, 44).

Zusammenfassend sind zur Erläuterung des Gamma-A-Globulins und der Immunglobuline überhaupt noch einige allgemeine ergänzende Bemerkungen über die Antikörper zu machen (4, 5, 21).

Die Immunglobuline nehmen in verschiedener Beziehung eine Sonderstellung ein, vor allem erfolgt ihre Bildung im Gegensatz zu den anderen Serumproteinen ausschließlich im lymphoreticulären Gewebe und als Reaktion auf einen äußeren Antigenreiz hin. Sie sind ein wesentlicher Faktor im Abwehrsystem gegen äußere Schädlichkeiten und Ausdruck einer neuen erworbenen Eigenschaft, die sich durch Kontakt des Synthesemechanismus mit einem Antigen herausgebildet hat. Die immunologisch spezifischen Moleküle sind also "nach Maß" hergestellt worden. Diese Anpassung benötigt Zeit, was die Latenzperiode bei einer spezifischen Immunisierung erklärt. Die anderen cellulären und humoralen Abwehrsysteme sind unspezifisch, ständig im Blute vorhanden und in kürzester Latenzzeit aktivierbar. Die volle Wirksamkeit der Abwehrmechanismen ist nur beim Zusammenwirken von cellulären und humoralen Faktoren gewährleistet. Obwohl die physiologischen Wirkungsmechanismen des humoralen und des cellulären Systems außerordentlich verschieden sind, ist eine klinische Unterscheidung dieser Ausfälle nicht mit Sicherheit möglich. Eine Agranulocytose kann zwar für nekrotisierende Entzündungen ohne Eiterbildung, die oft mit Stomatitis und anderen Schleimhautprozessen verbunden sind, verantwortlich gemacht werden; umgekehrt ist die Häufung bakterieller eitriger Prozesse auf Agammaglobulinämie verdächtig. Diese Zeichen sind jedoch unsicher, und für die genaue Diagnose ist der Kliniker absolut auf die Laboratoriumsbefunde angewiesen. Einzelne Autoren neigen zur Annahme, daß sämtliche Gamma-Globuline eine, wenn auch in ihrem Gesamtspektrum nicht übersehbare, Antikörperspezifität aufweisen. Die Beobachtungen,

daß Patienten mit normo- bzw. hypogammaglobulinämischem Antikörpermangelsyndrom wohl Gamma-Globulin, nicht aber spezifische Antikörper zu bilden vermögen, spricht jedoch dafür, daß neben den mit Antikörperspezifität ausgestatteten Immunglobulinen auch immunologisch inerte Gamma-Globuline vorkommen, Dabei ist freilich die Frage noch offen, ob es sich in diesen Fällen um qualitativ von den normalen Gamma-Globulinen abweichende Paraproteine handelt. Immunologisch inerte Gamma-Globuline mit Paraproteincharakter wurden bisher lediglich bei neoplastischen Erkrankungen des lympho-plasmacellulären Systems beobachtet, nämlich beim multiplen Myelom und bei der Makroglobulinämie Waldenström. Die Frage nach der Einheitlichkeit der Immunglobuline mit einer gegebenen Antikörperspezifität muß verneint werden. Man kennt eine ganze Reihe von Fällen, bei denen ein einziges Antigen die Bildung von physikochemisch und antigenanalytisch differenten Immunglobulinen verursacht. Das Fehlen einer erworbenen Resistenz nach immunisatorischen Reizen kann nicht nur auf einem gesteigerten Abbau oder auf einem Bildungsdefekt der humoralen Antikörper (AMS) beruhen. Untersuchungen haben gezeigt, daß das Versagen der spezifischen Immunität in gewissen Fällen möglicherweise auf die Gegenwart von Hemmkörpern im Serum zurückzuführen ist (2).

Antikörper dürfen nicht generell als "Schutzstoffe" angesehen werden. Die Immunantikörper bewirken eine im extracellulären Bereiche gelegene funktionelle Blockade, welche das Verschleppen von Antigenen und Haptenen auf humoralem Wege, sowie den Zutritt dieser Agenzien in die Wirtszelle verhindern. Gegenüber Toxinen und Virusarten sind schon kleinste Mengen protektiver Antikörper außerordentlich wirksam. Im Vergleich dazu erweist sich die antibakterielle Immunität als weniger leistungsfähig. Der Wirkungsmechanismus

der antibakteriellen Antikörper beruht nicht auf der unmittelbaren Unschädlichmachung, sondern auf der Opsonierung von Parasiten, die durch diesen Vorgang für die nachfolgende Phagocytose sensibilisiert werden. Daß der Antikörperbegriff nicht grundsätzlich mit der Vorstellung einer Schutzfunktion verknüpft werden darf, geht auch aus dem Studium der Autoimmunkrankheiten und der allergischen Vorgänge hervor. Letztere stellen ebenfalls Immunreaktionen dar, lösen aber im Organismus krankhafte Überempfindlichkeitsreaktionen aus (2, 14, 39). Immunität und Allergie sind als spezielle, nebengeordnete Erscheinungsformen einer spezifischen Reaktionsfähigkeit des Organismus aufzufassen, die sich einmal zum Vorteil und einmal zum Nachteil des betreffenden Individuums auswirken. Die Annahme, daß im Verlaufe der Entwicklungsgeschichte des Menschen die Vorteile dieser spezifischen Reaktionsfähigkeit gegenüber ihren Nachteilen überwogen, erweist sich als berechtigt.

Im Stoffwechsel der Gamma-Globuline nimmt die Leber einen wichtigen, jedoch keineswegs geklärten Platz ein. Es liegen folgende Befunde vor (44):

1. Im Tierversuch werden Antigene in der Leber gespeichert.
2. Im reticulo-endothelialen Anteil der Leber, insbesondere in den Plasmazellen der Leber, werden Gamma-Globuline gebildet.
3. Bei Ratten werden nach Hepatektomie mehr Antikörper als bei gesunden Ratten im Blut gefunden, obwohl postoperativ viele Eiweißbausteine zur Regeneration und infolge des gesteigerten Gewebeskatabolismus benötigt werden.
4. Beim leberkranken Menschen tritt eine Gamma-Globulinvermehrung im Plasma auf, die der Leberparenchymschädigung parallel geht und bei sehr schwerer Parenchymerkrankung ungewöhnliche Ausmaße annimmt.

5. Die mittlere Lebensdauer der Gamma-Globuline im menschlichen Organismus wird bei Leberkrankheiten in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung verlängert. Diese Befunde sind in dem Sinne interpretiert worden, daß die Gamma-Globuline mindestens teilweise in Leberparenchymzellen abgebaut werden und daß diese Funktion des Leberparenchyms bei schwerer Erkrankung des Organs gestört sei. Bei fortgeschrittener Schädigung des Leberparenchyms finden sich sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen eine Verminderung der Alpha- und Beta-Globuline, auch die reaktiv entzündliche Vermehrung der Alpha-Globuline fällt bei diesen Zuständen aus. Demnach werden diese Proteine, wie auch das Präalbumin, in der Leber synthetisiert. Bei Perfusionsversuchen in vitro konnte eine Alpha- und Beta-Globulinsynthese in der Leber tierexperimentell nachgewiesen werden.

Fragestellung

Aufgabe der Untersuchungen war eine möglichst genaue quantitative Bestimmung der Gamma-A-Globuline im Serum von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und parallel dazu im Serum von gesunden Personen. Außerdem sollte die Frage erläutert werden, ob Beziehungen des Gamma-A-Globulins zum Thymoltrübungstest bestehen, dessen Wirkungsmechanismus bis jetzt noch wenig geklärt ist. Es erscheint aber wichtig, zunächst noch auf allgemeine Veränderungen des Serumproteinbildes bei chronischen Lebererkrankungen hinzuweisen.

Der charakteristische Befund der Leberzirrhose sind, wie schon in der Einleitung erwähnt, vermehrte Gamma-Globuline. Sie bilden einen breitbasigen, abgerundeten

Gipfel, der in typischer Weise mit dem Beta-Globulinalgipfel mehr oder weniger eng verbunden ist. Während des Verlaufs der Erkrankung werden die Eiweißveränderungen weitgehend vom jeweiligen Stadium der Erkrankung beeinflusst. Die im Agar-Gel ausgeführte Immunelektrophorese läßt bei Zirrhosen im Beta-Gamma-Bereich nur die dort normalerweise wandernden Fraktionen erkennen. Daraus und anhand des Ultrazentrifugenbildes kann geschlossen werden, daß im Serum von Zirrhotikern im Beta-Gamma-Bereich der Elektrophorese keine immunologisch andersartigen Eiweißkörper vorliegen. Dies wurde durch Experimente von Wewalka (42) folgendermaßen bestätigt: Mit dem Serum eines Patienten mit Leberzirrhose, das außergewöhnlich vermehrte Gamma-Globuline aufwies, wurden zwei Kaninchen durch sechs Wochen immunisiert. Mit dem so gewonnenen, gegen die Fraktionen eines Zirrhotikerserums gerichteten, Antiserum wurden die Sera von sieben Normalpersonen, die Sera von vier Patienten mit einer Gamma-Globulinvermehrung aus verschiedenen Ursachen und die Sera von acht Patienten mit Leberzirrhose getestet. Im Vergleich zu einem Antihumanserum zeigte sich mit diesem Serum keine zusätzliche Linie im Gamma-Bereich, die ein Hinweis dafür gewesen wäre, daß bei der Leberzirrhose Gamma-Globuline mit einer zusätzlichen Antigeneigenschaft vorhanden wären.

Als Ausdruck der Vermehrung der heterogenen Gamma-Globuline findet man in vielen Fällen von Zirrhosen eine Verbreiterung des Weltmannbandes, stark beschleunigte Blutsenkungsreaktionen, in 80 bis 90 % der Fälle positive Cadmiumreaktionen, in ca. 60 % der Fälle positive $HgCl_2$ -Reaktionen. Der Ausfall der Serumlabilitätsproben wie auch die Höhe des Gamma-Globulinspiegels sind bei den Zirrhosen unabhängig vom Grad des bestehenden Ikterus.

Material

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 27 Patienten, davon 4 weibliche und 23 männliche, im Alter von 35 bis 65 Jahren mit den klinischen Zeichen einer chronischen Lebererkrankung zur Untersuchung herangezogen. Die Sera der nüchternen Patienten wurden zunächst der Papierelektrophorese und anschließend den später erwähnten Untersuchungen unterworfen. Nach dem Gesamtbild ließ sich das Patientengut in 19 Fälle von Zirrhosen mit den klassischen klinischen und pathologischen Befunden der Leberzirrhose, 7 chronische Hepatopathien und 1 Metastasenleber einteilen. Aus den Krankengeschichten der Zirrhose-Patienten ließen sich folgende Befunde entnehmen:

Leberzirrhose					Symptome			
	Milz-tumor	Asci-tes	Oeso-phag. va-ricen	Ooe-mo	Præ-coma, Coma hep.	Leber-stern-chen	laparoskop. bzw. aut-opt. Bef.	weitere Befunde
B. ♀		+	+	+				mäßig. Diab.mell.
C. ♂		+			+			latenter " "
G. ♂		++	+		+			akuter hep.Schub
D. ♂		+						dekompens.Zirrh.
G. ♂		+						Delir.trem.alcoh.
R. ♂								dekompens.Zirrh.
E. ♂			+		+			akuter Schub + Diab.mell.
E. ♂		+		+			+++	
W. ♂				+	+			dystroph.Schub
Sch. ♂		+++	+	+	+			Oesoph.var.Blut.
S. ♂		+		+				
Ch. ♂		+		+			+++	
R. ♀	+	+	+	+				dekompens.Zirrh.
Sch. ♂		+		+				
R. ♂	+	+		+				Diab.mell.
K. ♂		+		+++		+		
Sch. ♂		+						aktive Zirrhose
M. ♂		+			+			dystroph.Schub
G. ♀	+	+		+	+			

Über die Genese der Leberzirrhosen war in 4 Fällen eine Alkoholzirrhose, 1 mal eine cholangitische und 1 mal eine posthepatitische Zirrhose zu ermitteln. Zur Kontrolle wurden die Nüchternsera von 18 gesunden Personen im Alter von 20 bis 60 Jahren untersucht.

Methodik

- I. Die Sera wurden durch 2 maliges, jeweils 5 Min. langes Zentrifugieren (3000 U/Min.) von Nüchternblut gewonnen.
- II. Die Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgte nach der Methode von Philips und Van Slyke und mittels Biuretmethode (Richterich).
- III. Die Kolloidstabilität der Sera wurde mit Hilfe des Thymoltrübungstestes nach MacLagen geprüft. 3 ml Thymolreagens (40) wurden mit 0,05 ml Serum vermischt. Nach 1/2 Std. Stehen und neuerlicher Durchmischung wurde die optische Dichte am Fisher-Photometer mit Rotfilter (650 m μ) gemessen. Die Trübungseinheiten (MLE) wurden anhand einer Eichkurve nach Wachter-Gabl gewonnen.
- IV. Für die papierelektrophoretische Auftrennung der Serumproteine wurde die Methode nach Grassman u. Hannig benutzt; die Auswertung erfolgte durch Auflichtmessung und gleichzeitige automatische Integration der Kurven mit Chromoscan (Joyce u. Loebl, England).
- V. Quantitative Bestimmung der Gamma-A-Globuline
 1. Allgemeines Prinzip der Immundiffusion
Die immunologische Präzipitationsreaktion ist ihrem äußeren Ablauf nach einer chemischen Fällungsreaktion vergleichbar. Die Entwicklung der Immundiffusions-Methode, bei der die Antigen-Antikörper-Präzipitation in einem Gel-Medium stattfindet, brachte den entscheidenden Fortschritt, daß man infolge unterschiedlicher Diffusionsgeschwindigkeiten der einzelnen Antigen-Individuen eines

Gemisches heterogener Antigene (z. B. Blutserum) in der Lage war, eine Differenzierung der verschiedenen Antigene vorzunehmen. Bei der Doppeldiffusion diffundieren Antigen und Antikörper aus entgegengesetzter Richtung in eine Gelschicht hinein. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt vor allem von der Molekülgröße ab; hochmolekulare Globuline werden daher in geringerer Entfernung vom Ausgangspunkt präzipitiert als Antigene niedrigeren Molekulargewichts. Es können völlige, partielle und fehlende Antigengemeinschaften unterschieden werden. Immunologisch identische Proteine in benachbarten Löchern ergeben Präzipitationslinien, die lückenlos ineinander übergehen. Eine partielle immunologische Identität (Antigen-Verwandtschaft) äußert sich durch Präzipitatabögen, die nur teilweise ineinander laufen und einen sog. "Sporn" bilden (36). Dichte und Schärfe einer Präzipitatzone sind proportional zur Antikörpermenge, sie nehmen mit steigender Antikörperkonzentration zu. In der Annahme, daß Antigen und Antikörper in einem hypothetischen System in äquivalenten Mengen verwendet werden, sind die Lage und die Zeit bis zum Erscheinen eines sichtbaren Präzipitats proportional den Konzentrationen, der Entfernung zwischen beiden Ausgangspunkten und Faktoren, die die Diffusionsraten der Antigen- und Antikörpermoleküle steuern, wie Temperatur, Agar-Konzentration und Substanzen, die dem Agar-Gel beigemischt werden (8, 25). Bei der einfachen Immundiffusion erfolgt die Präzipitation radiär in den antikörperhaltigen Agar-Gel.

2. Antiserum

Es wurde zum Teil ein spezifisches Anti-Gamma-A-Globulinserum (von der Ziege) von der Firma Behringwerke/Harburg verwendet, zum Teil ein Anti-Gamma-A-Globulinserum, das auf folgende Art und Weise gewonnen wurde:

2 Kaninchen wurden 4 Wochen lang 2 mal wöchentlich mit einem 50 fachen Konzentrat von menschlichem Speichel (0,5 ml Speichel + 0,5 ml Freund'sches Adjuvans) geimpft.

Die Antikörperproduktion wurde in verschiedenen Zeitabständen kontrolliert. Mit Hilfe der Immunelektrophorese konnte der Höhepunkt der Antikörperbildung ermittelt werden, wonach beiden Kaninchen jeweils etwa 50 cm Blut durch Herzpunktion entnommen und daraus durch Zentrifugieren das Serum gewonnen wurde. Schließlich wurde dieses Kaninchen-Antispeichelserum (wie früher erwähnt, stellen Albumin und Gamma-A-Globulin quantitativ die wichtigsten Plasmaproteine des Speichels dar) mit Nabelschnurtrockenplasma absorbiert. Dabei wurde 1 ml Antiserum mit 70 mg Trockenplasma gemischt und kräftig geschüttelt, dann 24 Std. im Brutschrank inkubiert, abzentrifugiert und im Kühlschrank aufbewahrt. Sämtliche Plasmaproteine mit Ausnahme des Gamma-A-Globulins wurden dadurch gebunden und das Antispeichelserum gegen Serum für Gamma-A-Globulin spezifisch gemacht.

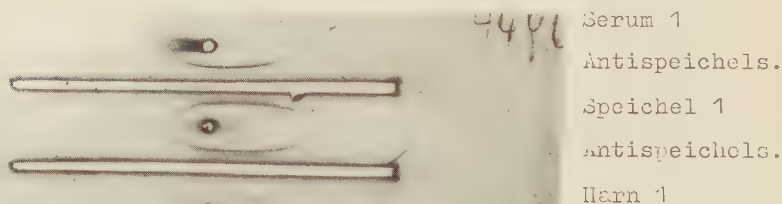


Abb. 3. Immunelektrophorese: Serum, Speichel und Harn gegen absorb. Antispeichelserum vom Kaninchen

3. Semiquantitative Bestimmung der Gamma-A-Globuline unter Verwendung der zweidimensionalen Immundiffusion in Agar-Gel nach Cuchterlony (30)

Lösungen von Antigen und Antiserum diffundieren in einer neutralen Agargelplatte von ausgestanzten Reservoiren aus gegeneinander. An den Stellen optimaler Konzentration entstehen Präzipitationslinien. Die Anzahl, Lage und Form der Linien erlauben Rückschlüsse auf die Natur und die

Anzahl der Antigen-Antikörper-Systeme. Voraussetzung der Methode ist, daß jeweils ein Antigen-Antikörper-Paar nur eine Präzipitationslinie an einer bestimmten Stelle entwickelt.

Es wurden verwendet: Veronalpuffer vom p_H 8,2 (Ionenkonzentration 0,1): 15,8 g Na-Veronal + 250 ml 0,1 n HCl + 770 ml aqua dest., zur Konservierung wurden 100 mg Na-Acid zugegeben. Vom Puffer wurden 100 ml mit 100 ml aqua dest. verdünnt, darin 4 g Agar (Special Noble Agar) gelöst und daraus Agar-Gel hergestellt. Der heiße flüssige Agar wurde in Mengen von 2 ccm auf gereinigte Objektträger gegossen und nach dem Erstarren die Auftragsstellen mit einer Stanze durch Sog ausgenommen.

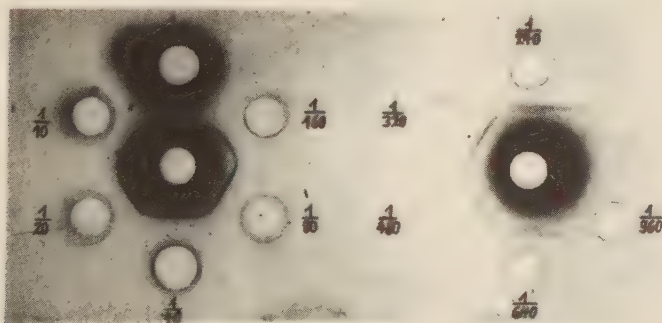


Abb. 4. Gamma-A-Globulinbestimmung mittels Rosettentests; im Zentrum der beiden Rosetten jeweils Anti-Gamma-A-Globulinserum (unverdünnt, 10 cmm), in der Peripherie Verdunstungsstufen des zu testenden Serums. Eine Präzipitationslinie wurde bis zu einer Verdünnung von 1 : 640 sichtbar. Die Füllmenge in den Antigenreservoirs (Peripherie) beträgt 10 cmm, die Serumverdünnungen betragen 1 bis 1 : 960.

4. Quantitative Bestimmung der Gamma-A-Globuline mit der Methode der einfachen Radialdiffusion, modifiziert nach Mancini et al. (1, 11, 28)

Bei dieser Methode diffundiert, wie bereits erwähnt, das Antigen radial in eine Agarplatte, die den Antikörper enthält. Mancini et al. fanden, daß nach Abschluß der Diffu-

sion die Fläche bzw. das Quadrat des Radius der Präzipitathöhe den Antigenkonzentrationen über einen weiten Bereich direkt proportional ist. Die Genauigkeit der Methode ist von der Konstanz der Dicke des Antiserumagarlagers und der Genauigkeit der Abmessung der Testmengen abhängig. Es wurde folgendermaßen vorgegangen: 2 ml Agar wurden bei 56 °C. im Wasserbad mit 0,2 ml Antiserum vermischt und rasch und gleichmäßig auf einen Objektträger gegossen. Nach dem Erkalten wurden mit einer Stanze 4 Löcher ausgenommen und diese mit jeweils 10 cmm 4 verschiedener, 1 : 10 verdünnter Seren angefüllt. Danach kamen die Präparate für 24 Std. bei Zimmertemperatur in die feuchte Kammer zur Diffusion, wurden dann mit aqua dest. von Serumresten befreit und schließlich wiederum für 24 Std. zum Auswaschen in physiologische Kochsalzlösung gelegt. Dann erfolgte Trocknen unter dem Föhn und Färbung mit Amidoschwarz. Die erhaltenen Antigen-Antikörper-Präzipitate bildeten um die Reservoirs einen konzentrischen Ring, dessen Durchmesser mit einer Lupe abgelesen wurde; daraus ließen sich die Flächen ($= r^2$) berechnen. Für die verschiedenen Antisera wurden jeweils eigene Eichkurven angelegt. Hierfür wurden verschiedene Konzentrationen einer reinen Gamma-A-Globulinlösung^x nach Mancini bestimmt. Abb. 5 zeigt im Koordinatensystem auf der Abszisse die Gamma-A-Globulinkonzentrationen, auf der Ordinate r^2 .

^x Herrn Dr. G. Schwick/Behringwerke AG. Marburg sei für die Zurverfügungstellung einer 2 g/ligen Gamma-A-Globulinlösung gedankt.

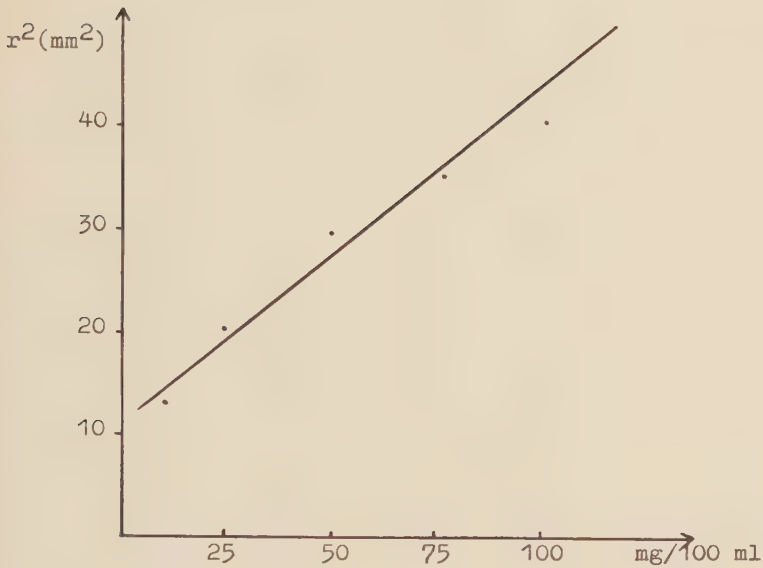
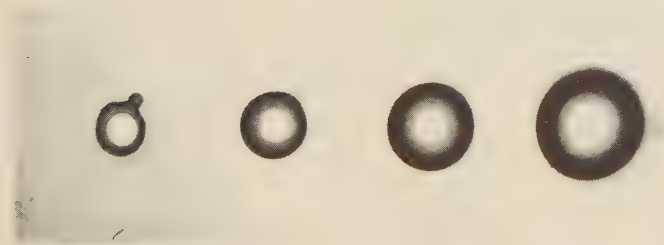


Abb. 5. Eichkurve für reine Gamma-A-Globulinlösung;
darunter Agargelplatte nach Mancini



Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse

In Tab. 1 und 2 sind die Werte der vorgenommenen Serumuntersuchungen eingetragen.

Patient- tensera	GE (%)	Papierel- ektro- phorese- Gamma (rel. %), (g%)	TT (MLE)	Gamma-A n. Ochter- lony (g%)	Gamma-A n. Mancini (mg%)	Doppel- werte Gamma-A n. Manc.	Gamma-G + Gamma -M (mg%)	Beta Gamma -Typ
G. ♀	7,9	37,4	2,9	10 3/4	0,8	750	2150	-
D. ♂	6,5	43,7	2,0	4 1/2	3,2	1450	550	++
B. ♀	5,8	35,2	2,0	11 1/2	1,6	900	1100	++
Sch. ♀	7,4	40,2	2,9	9	2,4	1000	1900	+++
O. ♂	5,8	33,1	1,8	4 1/2	5,1	1000	675	+++
G. ♂	6,8	42,2	2,7	6 3/4	3,2	1350	1335	+++
Ch. ♂	6,5	41,3	2,8	9	4,8	1450	1325	+++
P. ♂	8,1	41,1	3,5	8 3/4	3,2	1350	2010	+++
R. ♀	6,7	44,7	2,3	5 3/4	3,2	1440	1130	+++
R. ♂	8,1	31,0	2,2	10	1,6	1100	975	++
K. ♂	7,9	32,5	2,6	8 1/2	2,1	1070	1390	+
G. ♂	5,4	43,0	2,3	4 3/4	3,1	1350	580	+++
B. ♂	7,4	34,2	2,4	7 1/4	3,1	1450	855	+++
Sch. ♂	5,9	28,0	1,7	2	1,6	980	720	++
F. ♂	7,5	33,0	2,5	4 1/2	2,1	1420	1070	+
K. ♂	5,0	40,0	2,0	5 3/4	1,6	1130	935	+++
Sch. ♂	7,7	33,6	2,6	7	2,1	650	1880	+++
W. ♂	7,4	42,6	3,1	10 3/4	2,1	790	2250	+
G. ♂	8,1	27,6	2,2	1 3/4	2,1	1440	760	+
Sch. ♂	6,3	21,1	1,3	6	3,1	640	505	-
R. ♂	8,1	26,4	2,1	6	1,6	760	1340	++
M. ♂	7,2	19,8	1,4	7 1/4	1,1	900	575	-
A. ♂	6,5	30,3	2,0	3	3,1	1250	890	+++
R. ♂	6,5	36,2	2,4	6	2,1	600	1310	++
M. ♂	7,4	21,3	1,6	3 1/4	3,2	1220	425	+
Sch. ♂	6,5	27,6	1,8	1	2,1	550	1105	+
Sch. ♂	7,4	31,4	2,3	2 3/4	2,1	840	1470	-
Mittelwert:			6 1/2	2,3	1018	1110		
6:				± 1,1	± 352	± 392		
8:					± 68			

Tab. 1. Serumwerte von 27 Patienten mit
chronischen Lebererkrankungen

Normal- sera	Papierелеk- trophorese: Gamma gesamt (rel.%), (g%)		TT (nLE)	Gamma-A n.Ouchter- lony (mg%)	Gamma-A n.Manci- ni (mg%)	Doppel- werte Gamma-A n.Manc.	Gamma-G + Gamma-M (mg%)
G.♂	20,0	1,5	3/4	528	580	410	920
R.♀	28,1	2,1	3 1/4	780	800	400	1300
K.♀	25,4	1,8	3 3/4	260	370	280	1430
R.♀	20,2	1,5	1	260	410	150	1090
T.♀	21,8	1,5	1 1/4	794	530	230	970
G.♀	19,3	1,3	1 1/4	264	360	680	940
G.♂	14,5	1,0	1	794	380	100	620
K.♂	16,1	1,2	1	530	180	220	1020
S.♀	15,0	1,1	2 1/2	264	220	250	880
G.♀	15,8	1,2	2 1/2	530	460	480	740
H.♀	14,7	1,1	2	528	320	320	780
G.♂	12,9	0,9	2 1/2	264	280	480	620
H.♂	21,0	1,5	1 1/4	528	200	220	1300
N.♀	26,0	1,8	2	264	200	240	1600
M.♀	25,2	1,8	1	528	190	150	1610
St.♂	19,9	1,4	1 1/4	264	320	300	1080
G.♀	19,2	1,4	1 1/4	528	50	50	1350
E.♀	20,9	1,5	1 1/2	528	320	310	1180
Mittelwert:			1 3/4	469	354	291	
σ:				± 193	± 172	± 156	
σ̄:					± 40		

Tab. 2. Serumwerte von 18 gesunden Personen

1. Gesamteiweiß

Sämtliche GE-Bestimmungen erfolgten nach der Methode von Philips und Van Slyke; zur Kontrolle der Methode wurden 5 Sera auch mit der Biuret-Methode bestimmt. Beide Methoden waren unter minimalster Fehlerbreite wiederholbar.

Philips und Van Slyke: Mittelwert von 6,5 g%

Biuret: " " " 6,7 g%.

Unter den Zirrhosen und chronischen Hepatopathien fanden sich 10 Seren mit einer Hypoproteinämie von unter 6,5 g% GE, davon wiederum die Hälfte von unter 6,0 g% GE, in einem Fall bis auf 5,0 g% abfallend. In 3 Fällen wurde eine geringe Hyperproteinämie von 8,1 g% GE beobachtet. Aus der Unfähigkeit der Leberzellen, Albumin in ausreichendem Maße zu bilden, resultiert eine mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmende Albuminverminderung. Die Gamma-Globulinvermehrung setzt bei der Zirrhose relativ früh ein, oft noch zu einem Zeitpunkt, in dem die Albumine noch nicht vermindert sind, so daß eine Zunahme der Gesamtproteine erreicht wird. Im fortgeschrittenen Stadium der Zirrhose kommt es jedoch zur Hypoproteinämie, die wegen der Herabsetzung des onkotischen Druckes des Plasmas in der überwiegenden Mehrzahl zum Ascites führt. Zugleich finden sich ausgeprägte Symptome eines Eiweißmangels wie man sie auch bei Hypoproteinämien aus anderen Ursachen beobachten kann.

2. Thymoltrübungstest

Der Thymoltrübungstest wurde ebenfalls mit sämtlichen Seren durchgeführt und in 10 Fällen eine Doppelwertbestimmung gemacht.

1. Bestimmung: Mittelwert von 6,50 MLE
Streuung: $\bar{6} = \pm 2,80$ "
Signifikanz: $\bar{6} = \pm 0,84$ "

2. Bestimmung: Mittelwert von 6,25 "

Der Thymoltrübungstest stellt eine sehr empfindliche und spezifische Funktionsprobe bei akuten und chronischen Leberparenchymschäden dar; in erster Linie korreliert die Trübungszunahme mit einer Vermehrung der Gamma-Globuline und Beta-Lipoproteide und einer Verminderung und möglichen qualitativen Veränderung der Albumine. Die Schwere der Leberschädigung drückt sich im Grad der Erhöhung der MLE aus. Ebenso gibt die Ge-

schwindigkeit des Abfalls der Werte einen guten Aufschluß über den therapeutischen Erfolg. Nach Wachter und Gabl (40) scheint neben den genannten Faktoren bei der Thymoltrübungsreaktion die Oberflächenaktivität der Reaktionspartner eine wesentliche Rolle zu spielen. Durch die starken oberflächenaktiven Kräfte des Thymolsols kommt es demnach zur Aggregation der hochmolekularen Lipoproteine und Gamma-Globuline, möglicherweise besonders der Gamma-A-Globuline, die von vorneherein zur Aggregation neigen; diese Proteine sind entweder quantitativ oder qualitativ verändert. Durch die so bedingte Zustandsänderung im polydispersen kolloidalen System und durch die dem Eiweißkolloid eigenen oberflächenaktiven Kräfte kommt es auch zur Fällung des Thymols.

Fehlermöglichkeiten:

- a) Die Trübung nimmt mit steigender Temperatur ab.
- b) Weder starke Hämolyse noch Bilirubin bis zu einer Konzentration von 14 mg/100 ml wirken auf Grund der Wellenlänge, die zum Ablesen des Tests verwendet wird, störend.
- c) Lipämie kann sich in unechter hoher Thymoltrübung auswirken. In dieser Arbeit wurde die Lipämie durch Ansetzen einer Leerwertkontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung eliminiert.
- d) Störung durch Heparin, etwa $\pm 5\%$.

Zur weiteren Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Thymolprobe sollte hier untersucht werden, ob insbesondere die Gamma-A-Globuline für die Trübung eine wesentliche Rolle spielen. Aus Tab. 1 und der graphischen Darstellung in Abb. 6 ist zu entnehmen, daß die Werte zwar im allgemeinen über die Norm erhöht sind, sich jedoch keinerlei Beziehungen herstellen ließen.

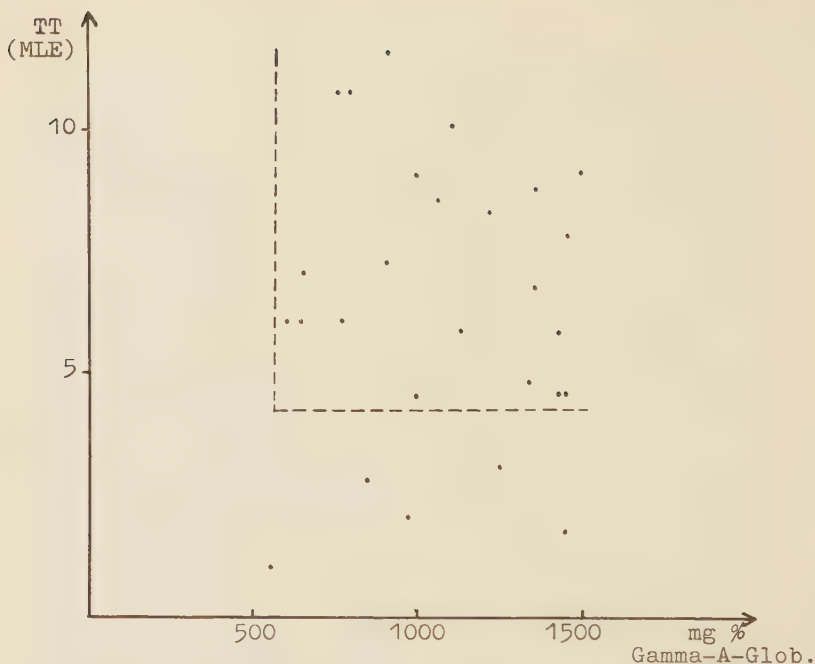


Abb. 6. Beziehung zwischen TT- und Gamma-A-Globulinwerten der pathologischen Seren

3. Papirelektrophorese

Die papirelektrophoretische Auswertung der Zirrhoseseren ergab durchwegs hohe bis sehr hohe Gamma-Globulinwerte; der Höchstwert betrug 44,7 rel. %. Im Verlaufe der Zirrhoseerkrankung nehmen die Gamma-Globuline zu, sind aber im Endzustand, wenn es zu einer Reduktion des Körpereiwisses gekommen ist, wieder etwas niedriger. Die Relativwerte bleiben wegen der Verminderung der Albumine und Alpha-globuline immer noch hoch. Nach Wewalka können sie über 50 % des Gesamteiwisses erreichen. Bezüglich des Grades der Gamma-Globulinvermehrung ist von mehreren Untersuchern festgestellt worden, daß bei einer Vermehrung der Gamma-Globuline über 35 rel. % mit sehr großer Wahrscheinlichkeit eine Leberzirrhose vorliegt. Ein ausgesprochen stark ausgeprägtes Beta/Gamma-"Linking" war in 12 von

27 Fällen zu beobachten; in 3 Fällen von klinisch gesicherter Zirrhose fehlte es völlig, wobei auch der Wert der Gamma-A-Globuline verhältnismäßig niedrig lag. Die Erscheinung des Beta-Gamma-Typs ist anscheinend bei jüngeren Leuten und im Frühstadium der Zirrhose etwas weniger ausgeprägt als in späteren Stadien. Zum Vergleich sind in Abb. 7 noch einmal die Elektrophoresekurven eines Normal- und eines Zirrhose-Serums gegenübergestellt.

4. a) Gamma-A-Globulin-Bestimmung nach Mancini:

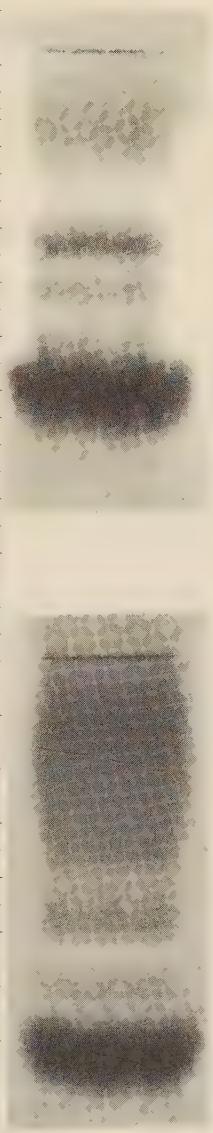
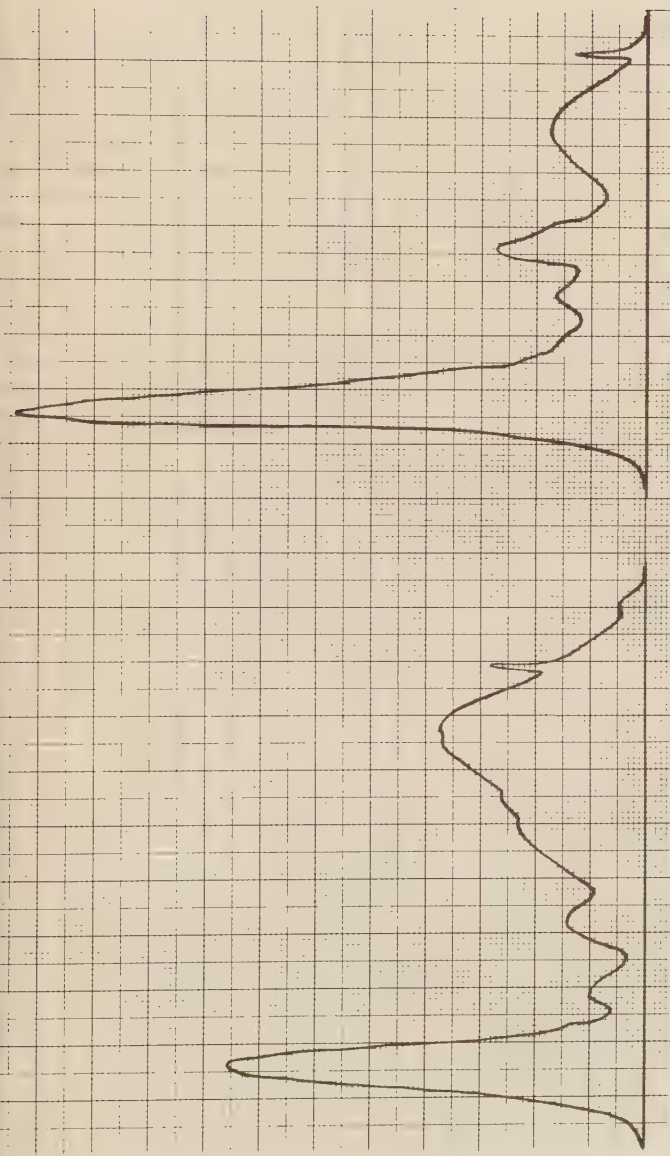
Patientensera	Normalsera
Mittelwert: 1,018 g%	0,354 g%
6: $\pm 0,352$ "	$\pm 0,172$ "
Doppelwert: 1,11 "	0,291 "

b) Gamma-A-Globulin-Bestimmung mittels Rosettentest:

Patientensera	Normalsera
Mittelwert: 2,3 g%	0,469 g%
6: $\pm 1,1$ "	$\pm 0,193$ "

Die Rosettenverdünnungsmethode nach Ouchterlony erwies sich für die quantitative Erfassung der Gamma-A-Globuline als höchstens semiquantitativ. Es ergaben sich Werte, die etwa den zweifachen, nach Mancini bestimmten Werten entsprachen. Für die quantitative Erfassbarkeit von Eiweißfraktionen im Agargel-Doppeldiffusionstest sind scharfe Präzipitationslinien Voraussetzung. Dies trifft nicht für alle Serumeiweißkörper in gleichem Maße zu. Mikrofraktionen von Proteinen mit höherem Molekulargewicht (z. B. Alpha-2-Makroglobulin, CRP) oder Proteinkomplexe lassen sich am besten bestimmen (15, 21). Durch die begrenzte Antigendiffusion wird hier ein optimales Antigen-Antikörper-Verhältnis in einer schmalen Zone und damit eine scharfe Präzipitationslinie erzielt. Der mit Hilfe der Methode nach Mancini erhaltene Gamma-A-Globulin-Mittelwert der Zirrhose-Seren ist gegenüber dem Mittelwert der Normalseren

etwa um das Dreifache erhöht. Die Streuungsbereiche liegen jedoch sehr nahe beieinander, so daß nicht von jeder Gamma-A-Globulinvermehrung auf eine Leberzirrhose geschlossen werden kann. Umgekehrt kommen aber mit Ausnahme einzelner Fälle von Paraproteinämien bei keiner anderen Erkrankung so hohe Werte der Gamma-A-Globulinzwischenfraktion wie bei der Leberzirrhose vor. Daneben sind weitere Faktoren zu berücksichtigen: 1. Bei Zirrhosen mit starker Fettinfiltration treten die für Zirrhose typischen Eiweißveränderungen erst später hervor, 2. eine Glukocorticoid-Therapie, 3. das Hinzutreten eines Carcinoms, vor allem eines primären Lebercarcinoms, 4. ein hochgradiger Eiweißverlust, der durch eine schwere Blutung oder durch eine Proteinurie zustande kommt; Proteinurie kann durch verschiedene Ursachen wie alimentären Eiweißmangel oder in einem Endzustand der Zirrhose eintreten, wobei in den meisten Fällen ein Beta/Gamma-Typ vorhanden ist.



Zirrhose

normal

Abb. 7. Elektrophoresestreifen und kurvenmäßige Darstellung der photometrischen Auswertung

Folgende Tabellen ^x mögen einen Vergleich der Werte und einen Überblick über die quantitative Beteiligung der Plasmaproteine gestatten:

Immunologische Bestimmung des Gamma-A-Globulins:

Jahr	Methode	Autor	Mittelwert
1960	Oudin	Heremans	1.12
1962	Ouchterlony	Roth	2.
1963	¹³¹ I-immun- präzipitation	Fahey et al.	3.94
1963	Ouchterlony	Hitzig	0.3
1963	Oudin	Muntley et al.	0.72
1964	Oudin	Claman et al.	3.95

Plasmaproteine bei Leberzirrhose (mg/100 ml):

Protein	Normal- Mittelwert	Leberzirrhose (n = 6)
Präalbumin	24,5	16
Saures Alpha-1- Glykoprotein	37	70
Alpha-1-Anti- trypsin	300	283
Alpha-2-MS- Glykoprotein	44	54
Haptoglobulin	160	100
Alpha-2-Makro- globulin	244	346
Cholinesterase	1,05	0,8
Beta-1A-Globulin	124	115
Hämopexin	117	139
Beta-1E-Globulin	26	15
Transferrin	324	326
Beta-2-Glyko- protein I	22,5	20,4

^x Vortrag von Stüriko anlässlich des Deutschen Hämatologischen Kongresses 1965 in Innsbruck

5. Die Frage der Autoaggression

Zum Schluß soll noch kurz auf die Probleme der Autoimmunisierungsvorgänge hingewiesen werden. Die Vermutung, daß besonders die Gamma-A-Globuline mit einer Antikörperbildung gegen Lebergewebe in Zusammenhang stehen, wurde zuerst von Franklin und Mitarb. geäußert. Auch Fiessinger (12), Eppinger und andere haben auf die Rolle von Autoantikörpern bei Leberkrankheiten hingewiesen. Nur bei wenigen genetisch bedingten Zirrhoseformen persistiert die ursprünglich anzuschuldigende Noxe, etwa bei der Hämochromatose oder der Wilsonschen Erkrankung. Bei der Mehrzahl der Zirrhosefälle ist aber nur wenig wahrscheinlich, daß der ursprünglich pathogene Faktor, wie Viren, Mangelernährung oder Alkoholismus, weiterhin für die Progredienz des Leidens verantwortlich ist. Vielmehr ist hier ein anderer, möglicherweise immunologischer Mechanismus anzunehmen, der, einmal in Gang gebracht, das Fortschreiten der Krankheit bewirkt (41). Eine der Hauptschwierigkeiten bei den serologischen Untersuchungen liegt in der Charakterisierung und der Reinheit des hepatocellulären Antigens, Schwierigkeiten, die teilweise durch das frühzeitige Auftreten von autolytischen Zerfallerscheinungen des Lebergewebes bedingt sind, des weiteren aber auch durch die Möglichkeit, daß Viren oder Bakterien als zusätzliche Antigene fungieren, und schließlich, daß durch Fermentwirkungen unspezifische Befunde verursacht werden. Bedingungen für eine Autoantikörperbildung sind gegeben: Im Prinzip vermag der Organismus gegen eigene Zellen gerichtete Antikörper zu produzieren. Für die Entstehung von Antikörpern gegen Leberzellen ist es notwendig, daß Leberzellbestandteile freigesetzt werden und in das Blut gelangen. Das wurde durch den Nachweis von Fermenten im Blut bestätigt, die bei Hepatitiden und schweren Gallenwegserkrankungen ins Serum gelangen und die normalerweise in den Mitochondrien oder im Plasma der Leberzellen

lokalisiert sind. Wollte man den chronisch progredienten Verlauf der Erkrankung erklären, müßten solche Zelldestruktionen wiederholt erfolgen. Dies ist bei Alkoholikern ersichtlich, bei denen nach intensivem Alkoholabusus Fermente aus Leberzellen und damit Bestandteile der Leberzellen im Serum nachgewiesen wurden. Auch bei Zirrhotikern ist namentlich im hepatomegalen Stadium der Erkrankung und vor allem bei akuten hepatischen Schüben ein erhöhter Ferment Spiegel anzutreffen. Mit Hilfe von Präzipitationsmethoden, Kolloidpartikelreaktionen, Komplementbindungsmethoden, passiver Hämagglutination nach Boyden und mit Hilfe des Antiglobulinkonsumptionstestes erhielten verschiedene Autoren unterschiedliche Ergebnisse. Beim Antiglobulinkonsumptionstest werden Gewebspartikel verwendet und daher mit dieser Methode gewebssaffine Antikörper erfaßt, denen auch tatsächlich eine pathogenetische Bedeutung zukommen dürfte. Mit diesem Test wurden nach Wewalka (42) Antikörper gegen Lebergewebe bei 80 % der untersuchten Zirrhotiker gefunden. Da eine Bindung von inkompletten Antikörpern auch unter Verwendung von Lebergewebe desselben Patienten gelang, bestanden kaum mehr Zweifel, daß tatsächlich Autoantikörper vorliegen. Das konnte in einigen Fällen mit der Coon's Technik bestätigt werden. Die mit Fluoreszinoisothiocyanat markierten Gamma-Globuline zeigten eine Affinität gegen Lebergewebe desselben Patienten, während die markierten Gamma-Globuline von Normalfällen nicht reagierten. Damit schien aufgezeigt, daß bei Leberzirrhosen im Serum Substanzen vorkommen, welche Eigenschaften von inkompletten Antikörpern haben, und dargelegt, daß die Vorbedingungen für dauernde Antigenreize zur Autoantikörperbildung bei fast allen Fällen von Zirrhosen vorhanden sind. Auch der klinische Verlauf der Zirrhosen spricht dafür, daß ein ständig produziertes Agens die Leber schädigt. Von Fiessinger wurde die Möglichkeit

einer Immunzirrhose behauptet. Die produzierten Antikörper würden dann immer wieder eine neuerliche Antigenfreisetzung bewirken, womit auch zu erklären wäre, warum akute hepatische Schübe durch Infekte, Diätfehler oder Alkoholabusus ausgelöst werden.

Popper (31) hält die Auslösung einer chronischen Lebererkrankung durch einen direkten Angriff zirkulierender Antikörper für unwahrscheinlich. Das zwingendste Argument gegen eine Beteiligung zirkulierender Antikörper scheint die Beobachtung zu sein, daß sich aus einer chronischen Hepatitis bei tatsächlichem Fehlen von zirkulierendem Gamma-Globulin eine Zirrhose entwickeln kann, wie z. B. bei kongenitaler Hypogammaglobulinämie, oder daß dies sogar noch häufiger bei gewissen Störungen der Immunglobulin-G-Bildung vorzukommen scheint, wie z. B. bei der Makroglobulinämie Waldenström.

Die oben angeführten Untersuchungen sagen über das Vorkommen spezifischer hepatocellulärer Antigene jedoch nichts Sicheres aus. Am stärksten läßt sich die Annahme eines cytotoxischen Effektes von Antigen-Antikörperkomplexen im Sinne einer nicht spezifischen Aktivierung des Mesenchyms (im Anschluß an eine Leberschädigung) innerhalb der Leber, den regionalen Lymphknoten und der Milz stützen. Diese ist für den Circulus vitiosus der Selbstunterhaltung verantwortlich und würde die Faktoren erklären die zu Gunsten einer Autoimmunitätstheorie aufgeführt werden, nämlich die Hypergammaglobulinämie, die Ansprechbarkeit auf Steroidtherapie und andere, die Immunität unterdrückende Maßnahmen, die Anhäufung lymphoider Zellen in der Leber, die serologischen Reaktionen und die Systemmanifestationen,

Das im Verhältnis zu den zahlreichen Hepatitisserkrankungen und Alkoholtraumen relativ seltene Vorkommen von Zirrhosen ist am ehesten damit zu erklären, daß die Fähigkeit, Autoantikörper zu bilden, von individuellen Gegebenheiten abhängt, die vor allem in kon-

stitutionell-dispositionellen Faktoren zur Leberzirrhose zu suchen sind. Chvostek hat bereits vor über 40 Jahren auf das Bestehen eines Status thymico-lymphaticus bei vielen Zirrhotikern hingewiesen und diesen als Zeichen des Habitus der Leberzirrhose angesehen. Auch andere erbliche Faktoren sind zu erwähnen, wie z. B. das häufigere Vorkommen der Blutgruppe A. Im Gegensatz zu diesen erblichen Faktoren dürften wegen der besonderen Altersverteilung bei Frauen hormonelle Faktoren einen Einfluß auf das Ausmaß der Antikörperbildung haben. Die vielen Theorien, die über die Diagnose der Auto-Antikörper und Auto-Aggressions-Krankheiten bestehen, lassen sich vielleicht in der Vorstellung zusammenfassen, daß das Auftreten von Auto-Antikörpern als Ursache von Auto-Immunkrankheiten Ausdruck einer Aktivitätsstörung von immunologisch bedeutsamen Zellstämmen ist, die im Thymus gebildet werden oder von diesem in die verschiedenen Organe verteilt werden. Der Verlust der Immuntoleranz spielt hierbei sicher eine bedeutende Rolle. Das würde heißen, daß pathologisch wirksame, antikörperbildende Zellen auftreten, etwa durch Mutation, die die Fähigkeit, zwischen körpereigenem und körperfremdem Material zu unterscheiden, verloren haben. Die Thymusdrüse würde somit in den Mittelpunkt der immunologischen Betrachtung rücken, eine Entwicklung, die im wesentlichen von der tierexperimentellen Forschung eingeleitet worden ist, während die Klinik hierzu noch relativ wenig zu sagen vermag (5, 19, 37).

Zusammenfassung

In der Einleitung wird auf die Serumeiweißveränderungen bei chronischen Lebererkrankungen hingewiesen, insbesondere auf die starke Zunahme der Gamma-A-Globuline. Zur Charakterisierung des Gamma-A-Globulins werden folgende Punkte erläutert: 1. Nomenklatur, 2. Zugehörigkeit zu den Gamma- und damit zu den Immunglobulinen, 3. physikalische und chemische Eigenschaften, 4. Antikörperfunktion, 5. Syntheseort und -mechanismus, 6. Gamma-Globulinumsatz, 7. Auftreten im Serum und in extravaskulären Flüssigkeiten, 8. Gamma-Globulinspiegel beim Neugeborenen. Das Kapitel wird durch einige allgemeine Bemerkungen über die Immunglobuline und Antikörper ergänzt, wie: Beziehungen und Vergleich zu den anderen Serumproteinen und zu anderen Abwehrsystemen des Körpers, Funktion des Antigen-Antikörper-Mechanismus, Frage der Antikörperspezifität, Hinweis auf das Antikörpermangel-syndrom, Gegenüberstellung von Immunität und Allergie, schließlich die Stellung der Leber im Stoffwechsel der Gamma-Globuline.

Im experimentellen Teil wird eine quantitative Messung der Gamma-A-Globuline im Serum von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und gesunden Personen nach den Methoden der Doppeldiffusion nach Ouchterlony und der Einfachdiffusion, modifiziert nach Mancini et al., vorgenommen. Beide Methoden werden verglichen und die Genauigkeit der quantitativen Messung im speziellen Fall der Gamma-A-Globuline überprüft. Außerdem wird die Frage einer Beziehung zwischen der Thymoltrübungsreaktion und dem Gamma-A-Globulin untersucht und der Aussagewert TT - Zirrhose, Gamma-A - Zirrhose diskutiert. Zum Abschluß wird noch auf die Probleme der Autoaggression und der Autoimmunkrankheiten hingewiesen.

Literaturverzeichnis

- 1 Augener, W.: Immunanalyse von Glycoproteinen. *Prot. biol. Fluids*. Vol. 12, 363 (1965). *Proc. 12th Coll.*, Bruges (1964).
- 2 Barandun, S.: Das Antikörpermangelsyndrom des Erwachsenen. *Die gelben Hefte*, 9, 346 - 354 (1965).
u. Hässig, A.: Die Bedeutung der humoralen Antikörper für die Infektabwehr. *Helv. Med. Acta*, Vol. 26 (1959).
- 3 Braunsteiner, H.: Physiologie und Pathophysiologie der weissen Blutzellen. Thieme, Stuttgart (1959).
- 4 Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Vol. 21, Fasc. 3/4 (Aug. 1965), Arbeitsbericht.
- 5 Burnet, F.Macf.: Antikörper und Immunität. *Das Medizinische Prisma* 1 (1965).
- 6 Chodirker, W.B., Tomasi Jr., T.B.: Gamma-Globulins. *Science*, 142, 1080 - 1081, (1963).
- 7 Claman, H.N., Merrill, D.: Quantitative measurement of human gamma-2, beta-2A, and beta-2M serum immunoglobulins. *J. Lab. Clin. Med.* 64, (4) 685 (1964).
- 8 Crowle, A.J.: Immunodiffusion. 1961 Academic Press, New York and London.
- 9 Daughaday, W.H.: Kindreds of Adult Hypogammaglobulinemia Patients. *The J. of Laboratory and Clin. Medicine*, Vol. 66, Nr. 3 (Sept. 1965).
- 10 Editorial: Nomenclature of human Immuno-Globulins. *Immunology* 8, 1 - 5 (1965).
- 11 Fahey, J.L., Lawrence, H.E.: Quantitative determination of 6,6 S gamma-globulins, beta-2A-globulins and gamma -1-macroglobulins in human serum. *J. Immunol.* 91, (5) 597 (1965).
- 12 Fiessinger, N.: Histogenèse des processus de cirrhose hépatique. Thèse. Paris 1908.
- 13 Fireman, T., Vannier, W.E., Goodman, H.C.: The association of skinsensitizing antibody with the beta-2A-globulins in sera from ragweed sensitive patients. *J. exp. Med.* 117, 603 (1963).
- 14 Fornet, D.: Über Beziehungen allergischer Vorgänge zur Leber und zu den Leberkrankheiten. *Allergie u. Asthma* 10, 225 - 253 (1964).
- 15 Gabl, F.: Elektrophoretische und immunologische Untersuchungen spezifischer Speichereiweiskörper.

- Prot. biol. Fluids. Proc. 10th Coll., Bruges (1962), Elsevier, Amsterdam (1963), 230 - 233.
- u. Egger, E.: Charakterisierung von Speichelproteinen. Clin. Chim. Acta, Vol. 4, 62 - 67, (1959).
- u. Wachter, H.: Charakterisierung von Paraproteinen durch Papier- und Immunelektrophorese. Wien. klin. Wschr. 73, 205 - 207 (1961). Prot. biol. Fluids. Proc. 9th Coll., Bruges (1961), Elsevier, Amsterdam (1962), 336 - 341.
- 16 Grabar, P. et Burtin, P.: Analyse Immuno-Électrophorétique. Applications aux Liquides Biologiques Humains. - Masson & Cie - 1960.
et Williams, C.A.: Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Applications au sérum sanguin. Biochim. biophysica Acta 10, 193 (1953).
- 17 Haurowitz, F.: Antibody Formation. Physiological Reviews, Vol. 45, Nr. 1 (Jan. 1965).
- 18 Heide, K.: Die Immunglobuline des menschlichen Serums. Die gelben Hefte, 9, 321 - 333 (1965).
- 19 Henneman, H.H.: Die Diagnose der Auto-Antikörper und Auto-Aggressionskrankheiten. Ärztl. Lab., 11. Jhrg. Heft 9 (Sept. 1965).
- 20 Heremans, J.F.: Les Globulines sériques du système Gamma, leur Nature et leur Pathologie. Brussels, Arscia (1960).
Gamma-1A-Globulin in health and disease. Series Haematol. 4, 17 - 27 (1965).
- 21 Hitzig, W.: Die Plasmaproteine in der Klinischen Medizin. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer Verl. (1963).
Menschliche Immunsynthese und ihre Störungen. Blut 9, 455 - 470 (1963).
- 22 Hochwald, G.M., Jacobson, E.B. and Thorbecke, G.J.: C¹⁴-Amino acid incorporation into transferrin and beta-2A-globulin by ectodermal glands in vitro. Federat. Proc. 23, 557 (1964).
- 23 Hofstetter, J.R.: Cirrhose posthépatitique, premières manifestations cliniques et biochimiques de l'hépatite chronique et de la cirrhose posthépatitique. Helv. Med. Acta, Vol. 28; R 604, (1961).
- 24 Ishizaka, K., Dennis, D., and Hornbrook, M.: Presence of Reagin and Gamma-1A-Globulin in saliva. J. Allergy 35, 143 - 148 (1964).

- 25 Kallos, P., Waksman, B.: Diffusion-In-Gel Methods for Immunological Analysis II. Progr. Allergy VI, (1962).
- 26 Keimowitz, R., Burlington: Clin. Med. 63, 54 - 59 (1964).
- 27 Kunkel, H.G.: Myeloma Proteins and Antibodies. The American J. Med., Vol. 39, Nr. 1 (July 1965).
- 28 Mancini, G., Vaerman, J.P., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.: A single-radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins. Prot. biol. Fluids. Vol. 11, 370 (1964). Proc. 11th Coll., Bruges 1963.
- 29 Mandel, J.D., Ellison, S.A.: The proteins of human parotid and submaxillary saliva. Ann. N. Y. Acad. Sciences 106, 271 - 277 (1963).
- 30 Cuchterlony, Ö.: Diffusion-in-Gel Methods for Immunological Analysis. Progr. Allergy, Vol. 5 (1958) und Vol. 6 (1962). Basel/New York: S. Karger. Antigen-antibody reactions in gels. Acta pathol. microbiol. scand. 26, 507 - 515 (1949).
- 31 Popper, H.: Das Immunitätsproblem bei chron. Lebererkrankungen. Triangel, Sandoz-Ztschr. Band 7, Nr. 4, 136 (1965).
- 32 Putnam, F.W.: Polypeptide chain structure of the normal and pathological immunoglobulins. Series Haematol. 4, 1 - 16 (1965).
u. Heremans, J.F.: Gamma globulins. Scand. J. Haematol., Series Haematol. 4 (1965).
- 33 Remington, J.S., Vosti, K.L., Lietze, A., Zimmerman, A.L.: Serum Proteins and Antibody Activity in Human Nasal Secretions. J. Clin. Invest., Vol. 43, 1613 - 1624 (1964).
- 34 Scheiffarth, F.: Immunologische Methoden in Forschung und Klinik. Allergie- und Immunitätsforschung. IX. Kongreß, Bad Lippspringe (Okt. 1963). - Schattauer Verl. Stuttgart.
u. Berg, G., Götz, H.: Papierelektrophorese in Klinik und Praxis. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962.
u. Warnatz, H.: Die Pathogenese der chronischen Hepatitis als immunologisches Problem. Klin. Wschr., 43 Jhrg., 9 (Mai 1965).
- 35 Schultze, H.E.: The Synthesis of Antibodies and Proteins. Proc. 7th Coll., Bruges 1959.
- 36 Schwick, G., Störko, K.: Qualitative und quantitative Flammenprotein-Bestimmung durch Immunpräzipitation, Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik, Aug. Mai 1964 (Ergänzte Neuaufl. Juni 1965), 1 - 64.

- 37 Sherlock, Sh.: Krankheiten der Leber und der Gallenwege.
3. Auflage.
- 38 Tomasi, T.B., Jr.: Human Gamma Globulins. Blood 25, 382 - 403 (1965).
u. Tan, E.M., Solomon, A., Prendergast, R.A.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. J. exp. Med. 121, 101 - 124 (1965).
u. Tisdale, W.A.: Serum Gamma-Globulins in Acute and Chronic Liver Diseases. Nature, Vol. 201 (Febr. 1964).
u. Zigelbaum, S.: The Selective Occurrence of Gamma-1A-Globulin in Certain Body Fluids. J. Clin. Invest. 42, 1552 - 1560 (1963).
- 39 Vaerman, J.P., Epstein, W., Fudenberg: Direct Demonstration of Reagin Activity in Purified Gamma-1A-Globulin. Nature, Vol. 203 (Sept. 5, 1964).
- 40 Wachter, H., Gabl, F.: Neue Gesichtspunkte zum Mechanismus der Thymol-Trübungsreaktion und ihre Standardisierung. Prot. biol. Fluids, Bruges 1960.
- 41 Warnatz, H.: Fluoreszenzoptische und serologische Untersuchungen bei chronischen Lebererkrankungen. Allergie- und Immunitätsforschung. IX. Kongreß, Bad Lippspringe, (Okt. 1963). - Schattauer Verl. Stuttgart.
- 42 Wewalka, F.: Leberzirrhose und Serumproteine. Wien. Zschr. inn. Med., 42. Jhrg., 3 (März 1961).
- 43 Wieme, R.J.: Beta-Gamma-Globulines hors de l'électrophorèse sur papier dans la diagnostic de cirrhoses. Acta Clin. Belg. 9, 98 (1964).
- 44 Wuhrmann, F., Märki, H.H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Schwabe & Co. Basel/Stuttgart.
- 45 Yagi, Y., Maier, P., Pressman, D., Arbesman, G.E.: Multiplicity of Insulin-binding Antibodies in Human Gamma-Globulins. J. Immunol. 90, 760 (1963). J. Immunol. 94, 84 - 90 (1965).

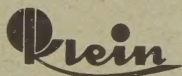
Es ist mir ein Anliegen, Herrn Univ.Prof. Dr.H.Braunsteiner für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten, aufrichtig zu danken, ebenso Herrn Ob.Ass.Dr.Franz Gabl für Anregungen während der Arbeit und Fräulein Trude Walter für freundliche Unterweisungen in der Labortechnik.

Lebenslauf

Am 1. Oktober 1942 wurde ich, Gisela Reiner, als Tochter des praktischen Arztes Dr. Ortwin Reiner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Nebesky, in München geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Stötten am Auerberg und trat dann in das Realgymnasium in Kaufbeuren ein. Nach Ablegung des Abiturs im Sommer 1961 begann ich im Wintersemester 1961/62 das Medizinstudium an der Universität Erlangen, wo ich im Sommersemester 1962 das Vorphysikum und im Wintersemester 1963/64 das Physikum ablegte. Das erste klinische Semester hörte ich in München, während ich das zweite und dritte an der Universität Innsbruck belegte. Seit dem Wintersemester 1965/66 studierte ich wieder in München und unterzog mich dort auch dem medizinischen Staats- und Doktor-examen.

ROTAPRINT-OFFSETDRUCKEREI



6602 Dudweiler · Scheidter Straße 26
Telefon Sulzbach 7 32 84

Drucksachen aller Art · Fotokopien

Spezialgebiet: Druck v. Dissertationen

